



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

[22] Přihlášeno 13 02 76
[21] [PV 969-76]

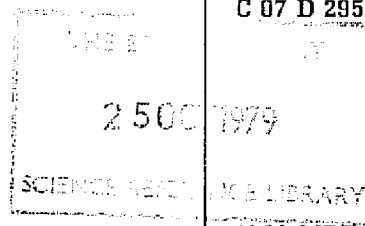
[40] Zveřejněno 31 03 77

[45] Vydáno 15 07 79

179793

(11) (B1)

(51) Int. Cl.²
C 07 D 243/38
C 07 D 295/04



[53] MDT
615.782

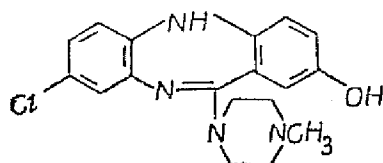
[75]
Autor vynálezu

Dr. ing. MIROSLAV PROTIVA, DrSc., Ing. KAREL ŠINDELÁŘ, CSc.,
a MUDr. ANTONÍN DLABAČ, CSc., PRAHA

[54] Biologicky účinný derivát 11-(4-metylpiperazino)-5H-
-dibenzo(b,e)-1,4-diazepinu

1

Vynález se týká biologicky účinného derivátu 11-[4-metylpiperazino]-5H-dibenzo(b,e)-1,4-diazepinu vzorce I



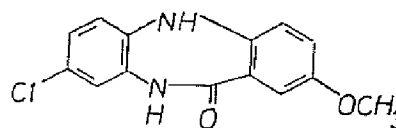
(I)

a jeho farmaceuticky nezávadných solí s kyselinami. Tato látka má zajímavé a terapeuticky použitelné biologické účinky, například psychotropní účinnost v testech na zvířatech. Její nejtypičtější vlastností je prokataleptogenní působení v testu na krysách. Přestože látka sama do dávky 50 mg/kg orálně nevyvolává u krys katalepsii, potence již v malých dávkách účinek katalepticky účinných neuroleptik, například perfenazinu nebo oktoklothepinu. Zátoku lze použít v terapii schizofrenních psychóz buď jako takovou, nebo v kombinaci s kataleptickými neuroleptiky, jejichž dávkování lze potom příslušně snížit.

2

Látka vzorce I, tj. 8-chlor-2-hydroxy-11-[4-metylpiperazino]-5H-dibenzo(b,e)-1,4-diazepin, se připraví nejlépe demethylací svého 2-metoxy-analogu. Vzhledem k značné labilitě molekuly, která je dána tím, že látky tohoto typu jsou cyklickými amidiny, je nutné používat k demethylaci nejselektivnějších činidel. Prostředkem volby je zde bromid boritý, který demetyluje v prostředí halogenovaných uhlovodíků při teplotě místnosti. Přechodně vzniklý boritý ester fenolického produktu se hydrolyzuje rozkladem reakční směsi vodným roztokem uhličitanu sodného.

Výchozí 2-metoxy-analog, tj. 8-chlor-2-metoxy-11-[4-metylpiperazino]-5H-dibenzo(b,e)-1,4-diazepin, se připravuje výhodně z 8-chlor-2-metoxydibenzo(b,e)-1,4-diazepin-11(5H,10H)-onu vzorce II



(II)

působením 1-metylpiperazinu za přítomnosti činidel odnímajících vodu, s výhodou chloridu titaničitého. Příprava látky vzorce II

je v příkladu provedení popsána třístupňovou syntézou ze známé kyseliny 5-metoxyantranilové [viz G. B. Bachman, G. M. Picha, J. Am. Chem. Soc. 68, 1601, 1946].

Látka vzorce I je bazické povahy, což umožňuje její převedení neutralizací s kyselinami na příslušné farmaceuticky nezávadné soli. K testování na zvířatech a k přípravě lékových forem lze používat jak báze, tak i soli. Vzhledem k tomu, že látka vzorce I obsahuje ve své molekule jak zásaditou (aminoskupina), tak i kyselinou funkci (fenolický hydroxyl) a je tedy vlastně vnitřní solí, je její převádění na soli zbytečné.

Identita všech látek, popisovaných v příkladu provedení, byla zajištěna analýzami a spektry.

Příklad provedení

Hydrát báze 8-chlor-2-metoxy-11-(4-metylpiperazino)-5H-dibenzo(b,e)-1,4-diazepinu (12,2 g) se nejprve odvodní azeotropickou destilací s benzenem. Odvodnění je skončeno, když destilující benzen je čirý a v jímadle se neodlučuje žádná další voda. Potom se benzen odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve 100 ml dichlormetanu a za vnějšího chlazení ledovou vodou se během 10 minut přikape roztok 49 g bromidu boritého v 70 ml dichlormetanu. Směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti a ponechá 48 hodin v klidu. Potom se reakční směs rozloží přídavkem 250 ml 20%ního roztoku uhlíčitánu sodného a po 1 hodině míchání se organická fáze oddělí. Nerozpuštěný podíl se ještě extrahuje trochou chloroformu za přídavku etanolu a získaný roztok se připojí k organické fázi. Spojené roztoky se odpaří za sníženého tlaku, odparek (10,4 g pěnovité hmoty) se rozpustí v chloroformu a nanese na sloupec 500 g kysličníku hlinitého (aktivita II). Elucí chloroformem se odstraní malá část méně polárních znečištění. Produkt se získá elucí směsí chloroformu a etanolu. Odpařením eluátu se produkt získá přímo v analyticky čisté formě ve výtěžku 5,3 g a s teplotou tání 275 až 278 °C za rozkladu. S kyselinou chlorovodíkovou, maleinovou a metansulfonovou tvoří soli, které jsou však hygroskopické, proto je lépe používat volné báze.

K přípravě výchozího 8-chlor-2-metoxy-11-(4-metylpiperazino)-5H-dibenzo(b,e)-1,4-diazepinu se hodí například postup, který vychází ze známé kyseliny 5-metoxyantranilové [již citováno]:

Směs 67,6 g hydrochloridu kyseliny 5-aminoantranilové, 77 g 2,5-dichlornitrobenzenu, 91,5 g bezvodého uhlíčitánu draselného, 1 g „molekulární mědi“ a 300 ml dimethylformamidu se vaří 5,5 hodiny za míchání pod zpětným chladičem. Potom se dimethylformamid oddestiluje za sníženého tla-

ku, k odparku se přidá horká voda a vodní parou se přežene nezreagovaný dichlornitrobenzen. Zbytek se zředí vodou na objem 1 litr, okyslí se kyselinou chlorovodíkovou a surový produkt se odsaje. Po vysušení na vzduchu se překrystaluje ze směsi toluenu a dioxanu. Získá se 60,5 g (57 %) kyseliny N-(4-chlor-2-nitrofenyl)-5-metoxyantranilové s teplotou tání 246 až 256 °C, která je v tomto stavu vhodná pro další zpracování. Analyticky čistý vzorek se získá rekrystalizací z kyseliny octové a má teplotu tání 255 až 256 °C.

V roztoku 15 ml 25%ního hydroxidu amonného ve 105 ml vody se rozpustí 9,7 g předešlé kyseliny a za míchání se během 2 hodin při 30 °C po částech přidá 20 g 87%ního dithioničitanu sodného. Směs se míchá ještě 1 hodinu, potom se zahřeje na 80 °C a míchá 1 hodinu při této teplotě. Po ochlazení se okyslí 10 ml kyseliny octové, vzniklá sraženina se odsaje a překrystaluje z vodného etanolu. Získá se 5,6 g (64 %) čisté kyseliny N-(2-amino-4-chlorfenyl)-5-metoxyantranilové s teplotou tání 190 až 192 °C.

Směs 33,0 g předešlé aminokyseliny a 1 litru xyleny se vaří 45 hodin pod zpětným chladičem. Potom se za atmosférického tlaku oddestiluje 750 ml xyleny. Ze zbytku ochlazením vykristaluje 29,4 g (92 %) žádaného 8-chlor-2-metoxydibenzo(b,e)-1,4-diazepin-11(5H,10H)-onu s teplotou tání 212 až 215 °C, který je dostatečně čistý pro další zpracování. Analyticky čistý produkt se získá rekrystalizací z vodného acetonu a taje při 215 až 217 °C.

Ke směsi 170 ml toluenu, 20 ml anisolu a 15,2 g chloridu titaničitého se přidá 50 ml 1-metylpiperazinu a 21,5 g 8-chlor-2-metoxydibenzo(b,e)-1,4-diazepin-11(5H,10H)-onu a směs se vaří pod zpětným chladičem za míchání 8,5 hodiny. Po ochlazení na 60 °C se přidá 25 ml 2-propanolu a směs se míchá 15 minut. Potom se přidá 25 ml 25%ního roztoku hydroxidu amonného a míchá se dalších 30 minut. Vyloučená pevná látka se odsaje, povaří s malým množstvím toluenu a opět se odsaje. Toluenný filtrát se připojí k původní organické fázi, která se ještě promyje vodou a oddělí. Stáním této organické fáze se vyloučí 22,0 g hydrátu žádaného produktu, který vykazuje dvojí teplotu tání: roztaje nejprve při 108 až 110 °C, potom tavenina opět ztuhne a taje znovu okolo 180 °C. Po rekrystalizaci z vodného etanolu se získá čistý monohydrát s teplotou tání 110 až 115 °C a znovu 178 až 180 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi etanolu a éteru poskytuje získaná báze maleinát, který krystaluje z uvedené směsi rozpouštědel a má teplotu tání 131 až 134 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Biologicky účinný derivát 11-(4-methyl-
piperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepinu
vzorce I

a jeho farmaceuticky nezávadné soli s ky-
selinami.

